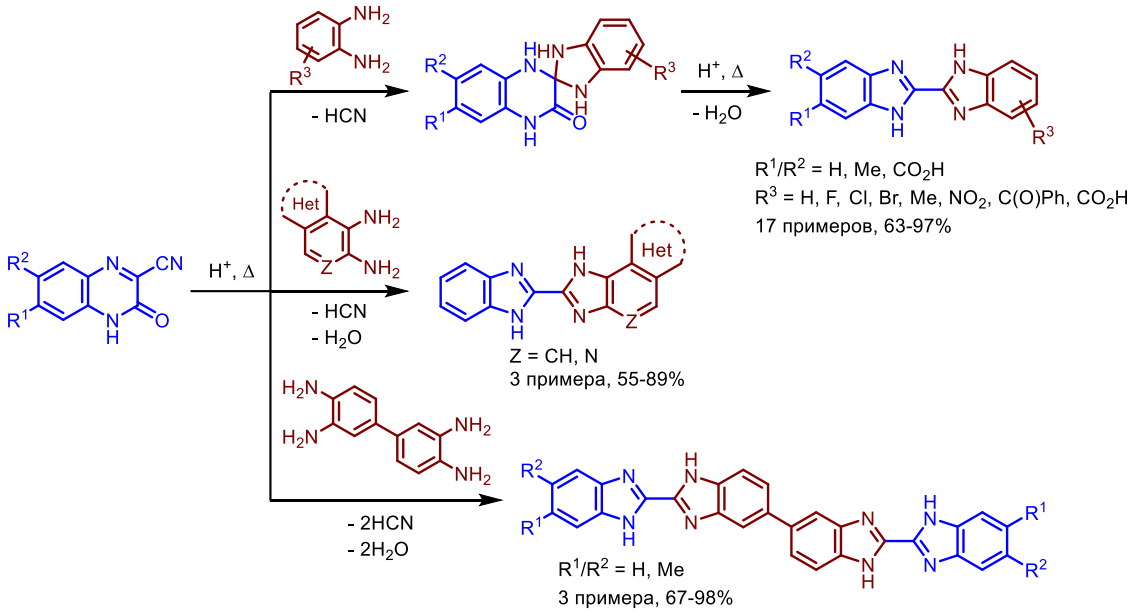
Важнейшие результаты научной деятельности
ИОФХ им. А.Е. Арбузова-обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН, утвержденные Ученым советом ИОФХ на заседании от 4 ноября 2019 г. (протокол № 10)

I.

Разработан новый эффективный метод синтеза 2,2′-бибензимидазолов – класса соединений с широким спектром применения как в медицинской химии, так и в материаловедении. Стратегия синтеза 2,2′-бибензимидазолов включает в себя кислотно-катализируемую перегруппировку 3-цианохиноксалин-2(1H)-онов под действием 1,2-диаминобензолов. Метод позволяет ввести разнообразные функциональные группы и гетарильные фрагменты в любые положения 2,2′-бибензимидазольной системы и синтезировать олигомерные соединения с бензимидазольными системами. Предложенный способ отличается доступностью сырья, простотой исполнения, высокими выходами и широким диапазоном варьируемых заместителей.



Новый метод синтеза 2,2′-бибензимидазолов и их азааналогов.

Аннотация.

2,2'-Бибензимидазол (2,2′-BBI), впервые описанный Хьюбнером (Hübner) [*Justus Liebigs Ann. Chem.* 1881, 209, 366], является важным гетероциклическим мотивом для синтеза различных систем с полезными свойствами, такими как перестраиваемая люминесценция и светопоглощение. Замещенные BBI демонстрируют противораковые и противовирусные свойства, образуют комплексы с ионами металлов, в том числе с ионами Co, Zn, Ni, Cd, Ru и Ir], что используется для извлечения металлов из водных растворов, применяются в качестве селективного рецептора для йодидов. Наиболее распространенные методы синтеза 2,2′-BBI основаны на реакциях 1,2-диаминобензола (1,2-DAB) с щавелевой кислотой, оксаламидом (рис. 1a), гексахлорацетоном (рис. 1b), метил 2,2,2-трихлорацетимидатом (рис. 1c), хиноксалин-2,3-(1*H*,4*H*)-дионом (рис. 1d), 2-тригалогенметилбензимидазолами, бензимидазол-2-карбальдегидом (рис. 1e). Основными недостатками этих методов являются жесткие условия, длительное время проведения реакций, неудовлетворительные выходы, высокая стоимость реагентов. Поэтому разработка альтернативных, простых и эффективных, методов получения 2,2-BBI и его различных замещенных производных из легкодоступных исходных материалов является актуальной задачей.

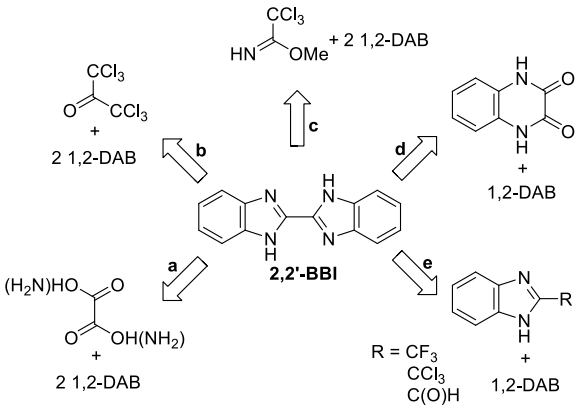
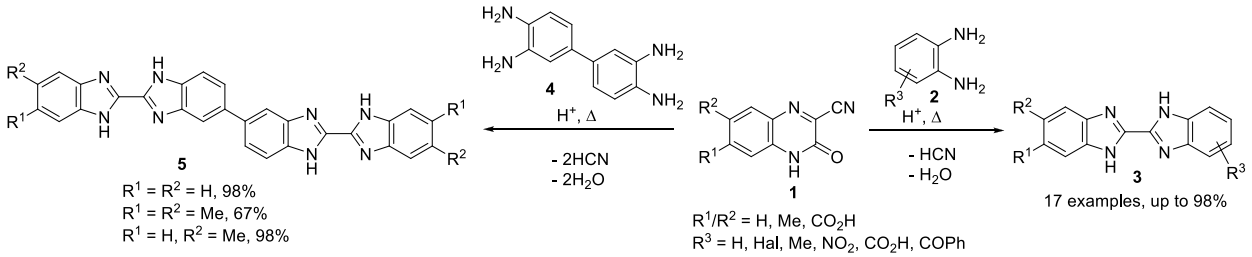


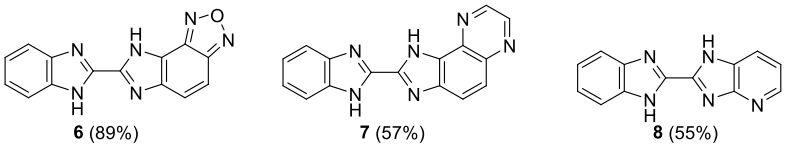
Рис. 1. Известные стратегии синтеза 2,2′-BBI.

(a) *Dalton Trans.* **2015**, 44, 15212; *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2002, 1368; *Chin. J. Chem.* **2013**, 31, 515; *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, 24, 5103; *Heterocyclic Chem.* **1999**, 36, 1001; *RSC Adv.* **2015**, 5, 29447; (b) *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5265; (c) *J. Chem. Soc. (C)*. **1967**, 20; *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9436. (d) *J. Chem. Soc.* **1955**, 1079; *Heterocycl. Commun.* **2014**, *20*, 177; (e) *J. Chem . Soc.* **1955**, 534; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 12533; *Polyhedron.* **2014**, *75*, 22.

В основе нашего метода синтеза 2,2′-BBI **3** лежит кислотно-катализируемая перегруппировка, протекающая в системе “3-цианохиноксалин-2(1*H*)-оны – 1,2-диаминобензолы (1,2-ДАБ)”. Показано, что этот метод эффективен для широкого диапазона 3-цианохиноксалин-2(1*H*)-онов **1** и 1,2-ДАБ **2**, содержащих заместители с заметно отличающимися химическими свойствами.



Показано, что перегруппировка 3-цианохиноксалин-2(1*H*)-онов идет под действием не только моно- и дизамещенных 1,2-ДАБ, но и соединений с двумя 1,2-диаминобензольными фрагментами. Так, кипячение 3-цианохиноксалин-2(1*H*)-онов **1** с 3,3′-диаминобензидином **4** в AcOH приводит к образованию ожидаемых продуктов перегруппировки – 5,5′-би(2,2′-бибензимидазолов) **5**. Установлено также, что 3-цианохиноксалин-2(1*H*)-он **1** (R^1 = R^2 = H) под действием бензо[*c*]фуразан-4,5-диамина, хиноксалин-5,6-диамина и 2,3-диаминопиридина в кипящей AcOH также подвергается перегруппировке с образованием соответствующих азааналогов 2,2′-BBI – 7-(бензимидазол-2-ил)-8*H*-имидазо[4′,5′:3,4]бензо[1,2-*c*][1,2,5]оксадиазола **6**, 2-(бензимидазол-2-ил)-1*H*-имидазо[4,5-*f*]хиноксалина **7** и 2-(бензимидазол-2-ил)-1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридина **8**. Следует отметить, что соединения **6** и **7** являются новыми бигетероциклическими системами.



К преимуществам найденного нами нового метода синтеза 2,2′-BBI и его производных можно отнести доступность и широкий диапазон реагентов, простоту выделения продуктов, высокие выходы, возможность применения для синтеза азааналогов 2,2′-BBI.

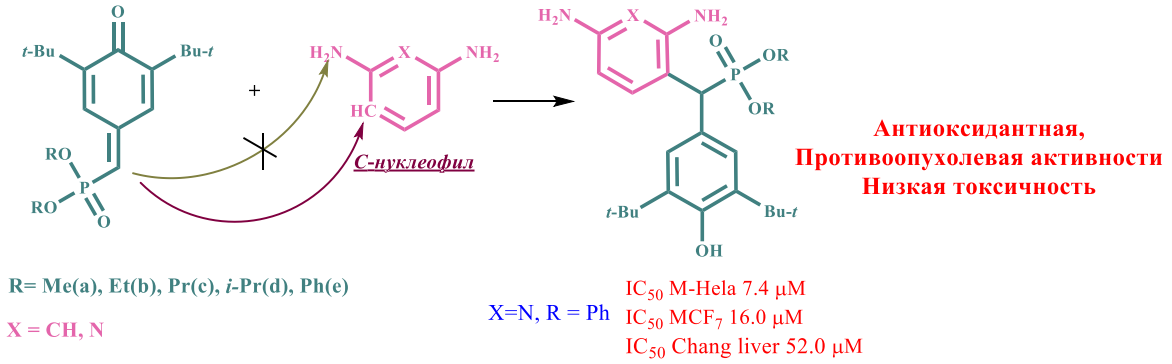
Авторский коллектив: Мамедов В.А., Жукова Н.А., Кадырова М.С., Сякаев В.В., Бесчастнова Т.Н., Бузюрова Д.Н., Ризванов И.Х., Латыпов Ш.К., Синяшин О.Г.

Публикации:

1. Mamedov V.A., Zhukova N.A., Kadyrova M.S., Syakaev V.V., Beschastnova T.N., Buzyurova D.N., Rizvanov I.Kh., Latypov Sh.K., Sinyashin O.G. Acid-catalysed rearrangement of 3-cyanoquinoxalin-2(1H)-ones when exposed to 1,2-diaminobenzenes: synthesis of 2,2′-bibenzimidazoles. // J. Org. Chem. – 2019. – Vol. 84, Is. 21. – P. 13572-13581.
2. Мамедов В.А., Бесчастнова Т.Н., Жукова Н.А., Кадырова С.Ф., Губайдуллин А.Т., Синяшин О.Г. Способ получения 2,2'-бисбензимидазола. // Патент 2413722 РФ, заявл. 07.08.09; опубл. 10.03.2011. Бюл. № 7. - 5 с.
3. Mamedov V.A. Rearrangements of quinoxalinones when exposed to nucleophilic reagents. // Markovnikov Congress on Organic Chemistry», Moscow-Kazan, Russia, 21-28 June 2019. Book of abstracts. – P. 39.
4. Zhukova, N.A., Kadyrova M.S., Isaeva A.O., Syakaev V.V., Gubaidullin A.T., Beschastnova T.N., Rizvanov I.Kh., Latypov Sh.K., Mamedov V.A. Facile synthesis of 2,2′-bibenzimidazoles via acid-catalysed rearrangement of 3-cyanoquinoxalin-2(1H)-ones when exposed to o-phenylenediamines. // Markovnikov Congress on Organic Chemistry», Moscow-Kazan, Russia, 21-28 June 2019. Book of abstracts. – P. 268.

II.

На основе неизвестной ранее реакции 2,6-диаминопиридинов и 1,3-диаминобензолов с диалкил/дифенил(3,5-ди-трет-бутил-4-оксоциклогекса-2,5-диенилиден)метилфосфоната-ми получены представители нового класса соединений - С-бензилфосфорилированные производные 2,6-диаминопиридинов и 1,3-диаминобензолов. Среди них выявлены соединения, проявляющие противоопухолевую активность, сравнимую с коммерческим препаратом доксорубицин, при значительно меньшей цитотоксичности в отношении нормальной клеточной линии человека Chang liver.



Аннотация.

В настоящее время синтез новых соединений, обладающих высокой противоопухолевой эффективностью и меньшей токсичностью, является весьма актуальной проблемой. Среди фосфорорганических соединений диарилметилфосфонаты предложены в качестве лекарственных соединений и как хемилюминесцентные материалы. Учитывая интерес к фосфонатам и их применению в качестве реагентов для синтеза соединений, проявляющих биологически активные свойства, существует значительная потребность в их простых и удобных методах синтеза. Известно множество подходов к введению фосфорной составляющей в органические молекулы, это такие классические реакции как Михаэлиса-Арбузова, реакции Михаэлиса-Беккера, а также методы, которые можно использовать для модификации или расширения углеродного скелета соответствующего фосфоната. Но очень ограниченное количество реакций доступны для синтеза диарилметилфосфонатов. В литературе отсутствуют прямые методы введения в ароматическое

ядро 2,6-диаминопиридина и 1,3-диаминобензола бензилфосфонатных фрагментов. Известные методы электрофильного замещения в ряду аминопиридинов и диаминобензолов исключают введение в одну стадию арильного фрагмента без соответствующей защиты аминогрупп.

Удобным подходом к синтезу новых диарилметилфосфонатов является использование фосфорсодержащих циклогексадиенонов в реакциях с нуклеофильными соединениями, представленные работами нашей исследовательской группы. Синтез основан на ключевых промежуточных соединениях, ранее описанными нами для синтеза соединений, объединяющих в одной молекуле пространственно-затрудненный фенольный фрагмент, фосфонатную группу, соли аммония, фенолы. Нами впервые предложен элегантный синтез производных бензилфосфоната, содержащих 2,6-диаминопиридиновый или фенилендиаминный фрагменты, основанный на необычном электрофильном ароматическом замещении в 2,6-диаминопиридине или 1,3-диаминобензоле под действием ряда диалкил/дифенил(3,5-ди-*трет*-бутил-4-оксоциклогекса-2,5-диенилиден)метилфосфонатов осуществляемое в отсутствии катализаторов при комнатной температуре. При взаимодействии дифенил-3,5-ди-*трет*-бутил-4-оксоциклогекса-2,5-диенилиденметилфосфоната с 2,6-диаминопиридином, кроме продукта электрофильного замещения, образуется соединение циклической структуры.

Синтезированные С-арилфосфорилированные производные 2,6-диаминопиридинов и 1,3-диаминобензолов были исследованы на цитотоксичность в отношении нормальных и опухолевых клеточных линий человека. Обнаружено, что производные на основе 2,6-диаминопиридина проявляют высокую противоопухолевую активность, сравнимую с коммерческим препаратом доксорубицин, при более низкой цитотоксичности в отношении нормальной клеточной линии человека Chang liver. В отличие от известного фармацевтического противоопухолевого препарата – доксорубицин (M-Hela-IC_{50} 3.0 μM, MCF7 - IC_{50} 3.0 μM, Chang liver IC_{50} 1.3 μM), все исследуемые соединения проявляют более низкую цитотоксичность в отношении нормальной клеточной линии человека Chang liver. Максимальная противоопухолевая активность наблюдалась для соединения - дифенил [(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)(2,6-диаминопиридин-3-ил)метил]фосфонат (M-Hela-IC_{50} 7.4 μM, MCF7 - IC_{50} 16.0 μM, Chang liver IC_{50} 52.0 μM). Было показано, что апоптоз, вызванный соединением лидера, протекает по внутреннему пути активации каспазы-9, в котором гибель клеток происходит из-за дисфункции митохондрии. Исследование антиоксидантной активности синтезированных соединений показало, что 3-(3,5-Ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензилфосфонатные) производные 2,6-диаминопиридина проявляют более выраженные антиоксидантные свойства по сравнению с структурными аналогами, а также со стандартным антиоксидантом ионолом.

Таблица. Цитотоксичности С-арилфосфорилированных производных 2,6-диаминопиридина и 1,3-диаминобензола

Соединение		IC_{50} (мкМ)		
		Опухолевые линии		Нормальные линии
X	R	M-Hela	MCF_7	Chang liver
N	Me	16.1±1.3	31.0±2.6	**>100**
N	Et	17.1±1.3	34.2±3.0	**>100**
N	Pr	11.1±0.9	32.3±2.4	28.1±2.2
N	*i*-Pr	38.0±2.8	21.8±1.7	**>100**
N	**Ph**	**7.4±0.7**	**16.0±1.2**	**52±3.5**
CH	Me	45.3±3.2	>100	**>100**
CH	Et	39.0±3.5	68.2±5.5	54.9±3.8
CH	Ph	Вещество осело на дно лунок, все клетки мертвые		
Доксорубицин		3.0±0.2	3.0±0.1	1.30±0.09
Тамоксифен		28.0±2.5	25.0±2.2	42.1±3.5

С-арилфосфорилированные производные 2,6-диаминопиридинов и 1,3-диаминобензолов могут служить базовыми соединениями для синтеза разнообразных производных, что подтверждено на примере получения новых иминов, амидов, (тио)мочевин на их основе.

Таким образом, производные 2,6-диаминопиридина со свободными аминогруппами, содержащие в ядре пространственно-затрудненный бензилфосфонатный фрагмент, являются перспективными для дальнейших исследований классами соединений, проявляющих высокую антиоксидантную и противоопухолевую активности, обладающих низкой токсичностью. Применение диалкил/дифенил(3,5-ди-*трет*-бутил-4-оксоциклогекса-2,5-диенилиден)метил-фосфонатов в синтезе новых гетеро(арил)диаминов, содержащих в ядре пространственно-затрудненную бензилфосфонатную группу, является наиболее оптимальным методом, так как не требует использования дорогостоящих катализаторов и высоких температур, а целевые соединения получаются с высокими выходами, близкими к количественному.

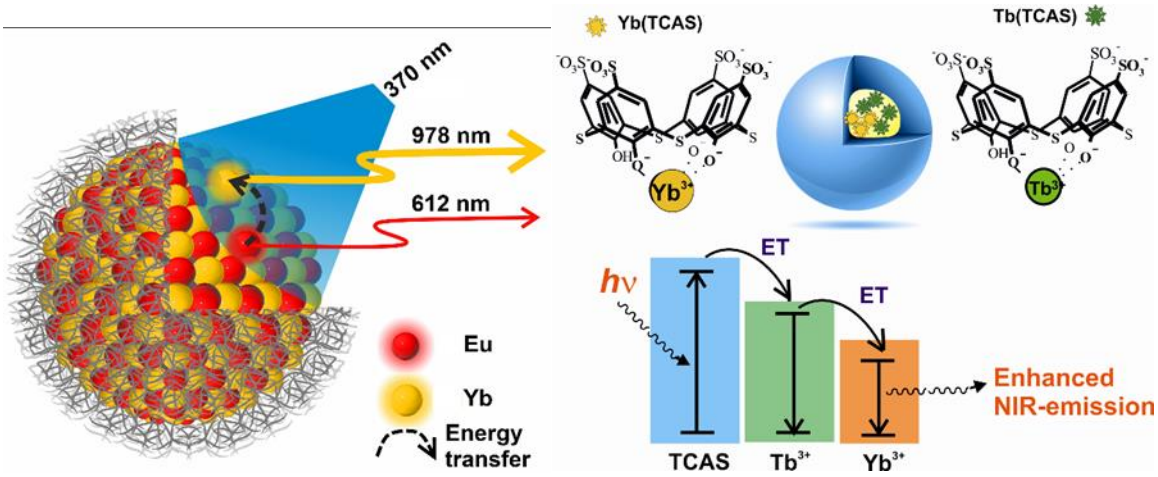
Авторский коллектив: Гибадуллина Э.М., Нгуен Тхи Тху, Стрельник А.Г., Волошина А.Д., Сапунова А.С., Судаков И.А., Выштакалюк А.Б., Бурилов А.Р., Пудовик М.А.

Публикации:

1. Gibadullina E., Nguyen T.T., Strelnik A., Sapunova A., Voloshina A., Sudakov I., Vyshtakalyuk A., Voronina J., Pudovik M., Burilov A. New 2,6-diaminopyridines containing a sterically hindered benzylphosphonate moiety in the aromatic core as potential antioxidant and anti-cancer drugs // Eur. J.Med. Chem. – 2019. – Vol. 184. Art. 111735.
2. Гибадуллина Э.М., Шаехов Т.Р., Воронина Ю.К., Пудовик М.А., Бурилов А.Р. [(3,5-ди-трет-бутил-4-оксоциклогекса-2,5-диенилиден)-метил]фосфонаты в реакциях с фенолами. // Журн. орг. хим. – 2018. - Т.54. - Вып.4. - С. 532-538. [Russ. J. Org. Chem. – 2018. - Vol. 54, Is. 4. - P. 530–536.].
3. Starodubtseva R.R., Gibadullina E.M., Pazilova N.B., Sapunova A.S., Voloshina A.D., Sudakov I.A., Vyshtakalyuk A.B., Pudovik M.A., Burilov A.R., Bukharov S.V. Design, synthesis, and biological activity of novel ammonium salts containing sterically hindered phenolic fragment and phosphoryl group// Med. Chem. Commun. – 2018. – Vol. 9, Is. 12. – P. 2106-2120.
4. Гибадуллина Э.М., Шаехов Т.Р., Бадртдинов А.К., Бурилов А.Р. α-Фосфорилированные 2,6-ди-трет-бутил-4-метилиден-2,5-циклогексадиеноны в реакциях с мета-фенилендиамином // Изв. АН, Сер. хим. - 2014, Вып. 6. – С. 1455-1456 [Russ. Chem. Bull. – 2014. - Vol. 63, Is. 4. - P. 1455–1456].
5. Гибадуллина Э.М., Нгуен Т.Т., Стародубцева Р.Р., Стрельник А.Г., Судаков И.А., Сапунова А.С., Волошина А.Д., Выштакалюк А.Б., Пудовик М.А., Бурилов А.Р. Создание биологически активных соединений с низкой токсичностью на основе реакции 3,5-ди-трет-бутил-4-оксо-2,5-циклогексадиенилиденметилфосфонатов с нуклеофильными реагентами // Юбилейная V Междисциплинарная конференция «Молекулярные и биологические аспекты химии, фармацевтики и фармакологии». - 2019. МОБИ-ХимФарма2019, Судак, Крым, Россия. 15-18 сентября 2019 г. Тезисы докладов – С. 21.
6. Nguyen T.T., Gibadullina E.M., Burilov A.R. Synthesis of new imines, amides, ureas and thioureas containing sterically hindered benzylphosphonate fragment // Fifth International Scientific Conference: «Advances in Synthesis and Complexing». Moscow, Russia. 22–26 April 2019. The book of abstracts. - Vol. 1. - P. 202.
7. Нгуен Т.Т., Гибадуллина Э.М., Бурилов А.Р. 2,6-Диаминопиридины, содержащие в ядре пространственно-затрудненный бензилфосфонатный фрагмент-в качестве потенциальных антиоксидантных и противораковых агентов // Международная конференция молодых ученых и VIII школа им. академика Н.М. Эмануэля. 28-30 октября 2019. Москва, Россия. Лекции и тезисы. - С. 206.

III.

Впервые получены полиэлектролитные и силикатные наночастицы с оптимальным расстоянием между атомами Eu/Yb и Tb/Yb, обеспечивающим эффективный перенос энергии Eu→Yb и Tb→Yb и сенсибилизацию ближней ИК-люминесценции ионов Yb. Низкая токсичность, эффективная интернализация в клетки и люминесценция как в видимом диапазоне (красный, 612 нм или зеленый, 545 нм), так и в ближнем ИК (950 нм) диапазоне, относящемся к первому "окну прозрачности" биологических тканей (800-1100 нм), делает гетеролантанидные наночастицы перспективными клеточными маркерами для применения как in vitro, так и in vivo.



Гетеролантанидные Eu-Yb (а) и Tb-Yb наночастицы (б) и механизм переноса энергии между лантанидными блоками.

Аннотация.

Методы флуоресцентной визуализации стали незаменимыми способами получения информации о биологических процессах, протекающих в живых системах, а также чувствительными и высокоточными способами диагностики различных заболеваний. С этой целью в исследуемую систему вводятся оптические эмиссионные метки (ОЭМ), которые обладают характеристичным спектром флуоресценции, откликающимся на присутствие определенных биосубстратов, либо на изменение локального pH или температуры ближайшего окружения. Особую актуальность в этом плане представляют ОЭМ, люминесцирующие в ближней инфракрасной (БИК) области спектра. Их преимущества обуславливаются большей проникающей способностью ИК излучения в ткани, а также меньшего вреда по отношению к биологическим образцам по сравнению с высокоэнергетическим УФ светом. Отсутствие автофлуоресценции биологического фона в этой области спектра является еще одним неоспоримым достоинством ИК эмиссионных меток. Общим недостатком ИК ОЭМ, при этом, являются низкий квантовый выход и трудность создания сенсоров на их основе. Создание наноразмерных архитектур позволяет преодолеть вышеупомянутые недостатки за счет реализации механизмов сенсибилизации ИК отклика и стабилизации наночастиц.

Авторским коллективом на основе изоструктурных комплексов лантанидов(III) были получены люминесцентные наночастицы различной морфологии – полиэлектролитной (ПЭ) и силикатной. В качестве строительных блоков полиэлектролитных наночастиц были использованы смешаннолигандные комплексы европия(III) и иттербия(III). Полученные коллоиды характеризуются интенсивными полосами эмиссии в красной и ближней ИК (БИК) области. Было доказано взаимодействие металлоцентрами, приводящее к усилению интенсивности полос БИК области иттербия за счет передачи энергии с европия (Рисунок 1 (а)). Наличие энергетического обмена между лантанидными блоками было показано на примере изоструктурных тиакаликсареновых(TCAS) комплексов тербия(III) и иттербия(III) в составе силикатной матрицы (Рисунок 1 (б)). Перенос энергии с тербия на иттербий приводил более чем к двукратному усилению пика при 980 нм. При этом, интенсивность люминесцентного отклика в зеленой области (545 нм), характерная для комплекса Tb-TCAS, оставалась на высоком уровне.

Выявлено, что ПЭ и Tb-Yb силикатные наночастицы характеризуются низкой токсичностью, способны эффективно и быстро проникать в клетки с сохранением люминесцентного отклика, что является предпосылкой их использования в качестве клеточных маркеров. Таким образом, был получен перспективный наноматериал, люминесцирующий в зеленой или красной и БИК областях спектра.

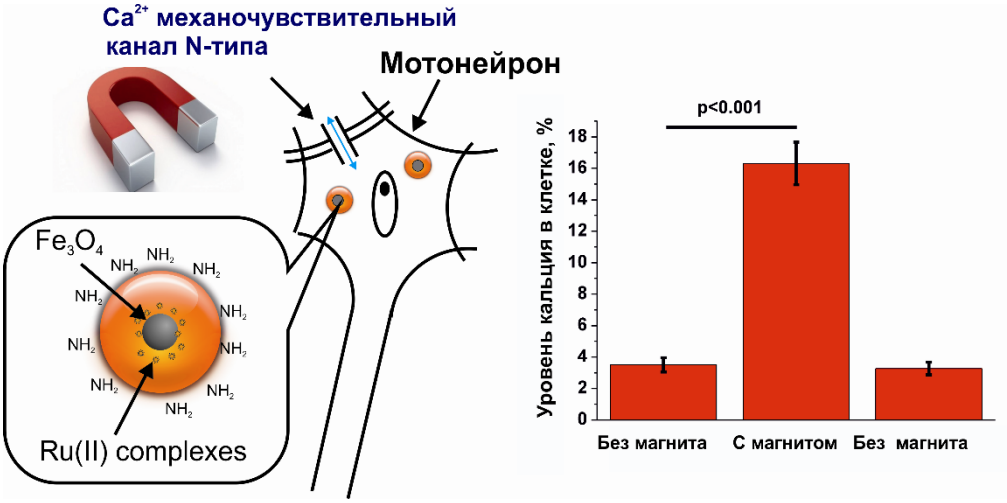
Авторский коллектив: Заиров Р.Р., Федоренко С.В., Довженко А.П., Волошина А.Д., Сапунова А.С., Татаринов Д.А., Подъячев С.Н., Карасик А.А., Мухаметшина А.Р., Холин К., Ахмадеев Б.С., Кацюба С.А., Низамеев И.Р., Петров К.А., Губайдуллин А.Т., Мустафина А.Р.

Публикации.

1. Zairov R.R., Dovzhenko A.P., Sapunova, A.S., Voloshina A.D., Tatarinov D.A., Nizameev I.R., Gubaidullin A.T., Petrov, K.A., Enrichi F., Vomiero A., Mustafina A.R. Dual red-NIR luminescent Eu–Yb heterolanthanide nanoparticles as promising basis for cellular imaging and sensing // Mater. Sci. Engin. C. – 2019. - Vol. 105. Art. num. 110057.
2. Fedorenko S., Gilmanova D., Mukhametshina A., Nizameev I., Kholin K., Akhmadeev B., Voloshina A., Sapunova A., Kuznetsova S., Daminova A., Katsyuba S., Zairov R., Mustafina A. Silica nanoparticles with dual visible–NIR luminescence affected by silica confinement of Tb(III) and Yb(III) complexes for cellular imaging application // J. Mater. Sci. – 2019. - Vol. 54, Is. 12. – P. 9140-9154.
3. Zairov R.R., Solovieva A.O., Shamsutdinova N.A., Podyachev S.N., Shestopalov M.A., Pozmogova T.N., Miroshnichenko S.M., Mustafina A.R., Karasik A.A. Polyelectrolyte-coated ultra-small nanoparticles with Tb(III)-centered luminescence as cell labels with unusual charge effect on their cell internalization // Mater. Sci. Engin. C. – 2019. - Vol. 95. – P. 166-173.

IV.

Впервые показано, что локализация двойных магнитно-люминесцентных силикатных наночастиц в цитоплазме мотонейронов и их движение под воздействием постоянного магнитного поля приводит к усилению активности мотонейронов за счет увеличения кальциевого потока через механочувствительные кальциевые каналы N-типа, что в перспективе открывает возможности использования таких наночастиц в лечении нейро-дегенеративных заболеваний и травм позвоночника.



Аннотация.

Восстановление функций позвоночника, утраченных в результате дегенеративных заболеваний или травм, является актуальной проблемой современной медицины. Перспективной основой альтернативной терапии заболеваний и травм позвоночника на сегодняшний день является

активизация кальциевых каналов нервных клеток. Сравнительно недавно появились публикации, демонстрирующие активизацию кальциевых каналов за счет механических воздействий на нервные клетки, инкубированные с магнитными частицами. Однако имеющиеся немногочисленные примеры не позволяют выявить основные характеристики магнитных наночастиц и их внутриклеточную локализацию для максимальной активизации кальциевых каналов. Для этой цели синтезированы новые двойные магнитно-люминесцентные силикатные наночастицы на основе парамагнитных наночастиц Fe_3O_4 и люминесцентного комплекса трис-дипиридила рутения. Показано, что модификация силикатной поверхности амино-группами обеспечивает их эффективную интернализацию в цитоплазме мотонейронов, что визуализируется красной люминесценцией, обусловленной наличием трис-дипиридила рутения в силикатной матрице. Включение парамагнитных наночастиц оксида железа диаметром 17 нм в силикатное ядро обуславливает высокую чувствительность наночастиц к постоянному магнитному полю, которое используется для увеличения нейронной активности мотонейронов. Обнаружено, что воздействие постоянного магнитного поля в течение 10 минут приводит к перемещению магнитно-люминесцентных наночастиц в цитоплазме мотонейронов и к существенному (4-х кратному) увеличению уровня кальция в клетке по сравнению с нестимулированным состоянием. Показано, что после снятия магнитной стимуляции мотонейронов, инкубированных с магнитно-люминесцентными наночастицами, уровень кальция внутри клетки в течение 15 минут возвращается в исходное состояние. Выявлена низкая цитотоксичность полученных магнитно-люминесцентных наночастиц на мотонейроны.

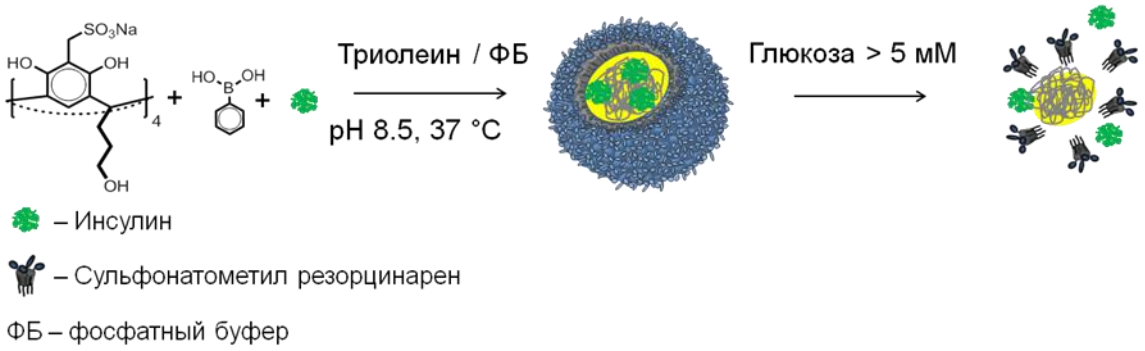
Авторский коллектив: Федоренко С.В., Степанов А.С., Петров К.А., Низамеев И.Р., Холин К.В, Мустафина А.Р., а также Сибгатуллина Г.В., Самигуллин Д.В., Мухитов А.Р. (КИББ), и Мендес Р., Вайзе Б. (Институт твёрдого тела и материалов научного общества Лейбница, г. Дрезден, Германия).

Публикации.

1. Fedorenko S., Stepanov A., Sibgatullina G., Samigullin D., Mukhitov A., Petrov K., Mendes R., Rümmeli M., Giebeler L., Weise B., Gemming T., Nizameev I., Kholin K., Mustafina A. Fluorescent magnetic nanoparticles for modulating the level of intracellular Ca2+ in motoneurons // Nanoscale – 2019. – Vol. 11, Is. 34. – P. 16103-16113.
2. Fedorenko S., Stepanov A., Zairov R., Kaman O., Amirov R., Nizameev I., Kholin K., Ismaev I., Voloshina A., Sapunova A., Kadirov M., Mustafina A. One-pot embedding of iron oxides and Gd(III) complexes into silica nanoparticles—Morphology and aggregation effects on MRI dual contrasting ability // Colloids and Surfaces A: Physicochem. Engin. Asp. – 2018. – Vol. 559. - P. 60-67.
3. Stepanov A., Fedorenko S., Amirov R., Nizameev I., Kholin K., Voloshina A., Sapunova A., Mendes R., Rümmeli M., Gemming T., Mustafina A., Odintsov B. Silica-coated iron-oxide nanoparticles doped with Gd(III) complexes as potential double contrast agents for magnetic resonance imaging at different field strengths // J. Chem. Sci. – 2018. – Vol. 130, Is. 9. Art. 125.
4. Stepanov A., Mendes R., Rümmeli M., Gemming T., Nizameev I., Mustafina A. Synthesis of spherical iron-oxide nanoparticles of various sizes under different synthetic conditions // Chem. Papers. – 2019. – Vol. 73. -P. 2715-2722.

V.

Создан глюкозауправляемый наноноситель для доставки инсулина, состоящий из сульфонатных резорцинаренов, соединенных фенилбороновой кислотой. Установлено, что при физиологической концентрации глюкозы 5 мМ высвобождается менее 10% инсулина, а при концентрации 10 мМ глюкозы наноноситель распадается и выход инсулина достигает 100%.



Аннотация.

В последние годы широко разрабатываются различные наноносители для доставки лекарственных средств в целевые участки организма. Наноносители необходимы для увеличения стабильности лекарственных веществ, их свободной циркуляции в физиологических жидкостях, для преодоления физиологических барьеров и для избирательного воздействия на патогенные участки организма.

В нашей группе разработан молекулярный наноноситель для pH и глюкоза управляемой доставки биологически активных субстратов. Носитель представляет собой сферическую полимерную сферу, состоящую из сульфонатных резорцинаренов, соединенных фенилбороновой кислотой. Благодаря обратимости боронатной связи полученный наноноситель диссоциирует в кислых средах, и вступает в реакции замещения с диолами.

В работе показано, что полученный наноноситель может быть использован для доставки инсулина. При нормальных условиях инсулин может храниться в ядре наноносителя, без изменения своей вторичной и третичной структуры. При повышенном содержании глюкозы (> 5 мМ) наноноситель диссоциирует, что приводит к выходу инсулина. Сульфонированный резорцинарен, используемый в синтезе наноносителей, нетоксичен, его синтез состоит из двух простых стадий с недорогими реагентами

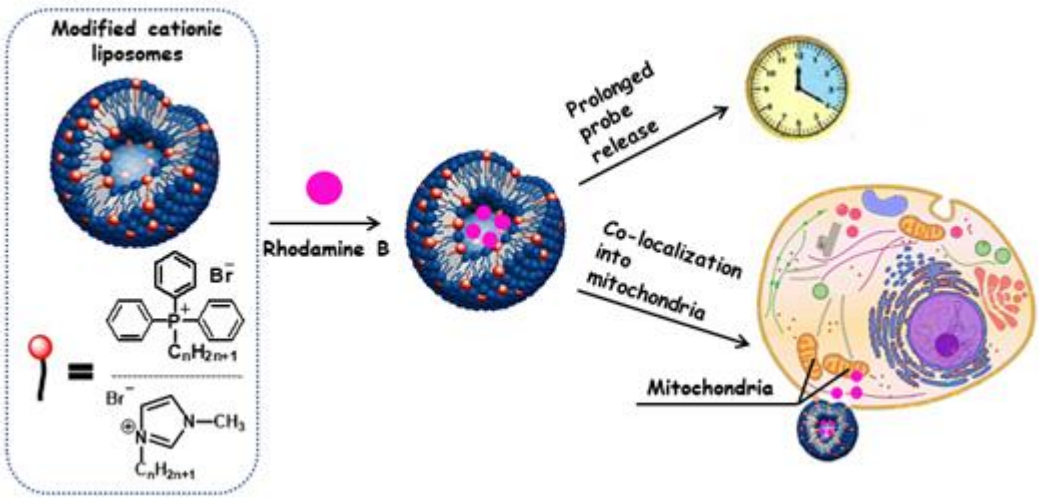
Авторский коллектив: Сергеева Т.Ю., Мухитова Р.К., Волошина А.Д., Сапунова А.С., Низамеев И.Р., Кадиров М.К., Зиганшина А.Ю., Антипин И.С.

Публикации.

1. Sergeeva T.Yu., Mukhitova R.K., Nizameev I.R., Kadirov M.K., Sapunova A.S., Voloshina A.D., Mukhametzyanov T.A., Ziganshina A.Y., Antipin I.S. A glucose-responsive polymer nanocarrier based on sulfonated resorcinarene for controlled insulin delivery // ChemPlusChem. – 2019. – Vol. 84. – P. 1560-1566.
2. Sergeeva T.Yu., Mukhitova R.K., Nizameev I.R., Kadirov M.K., Klypina P.D., Ziganshina A.Y., Konovalov A.I. Closed polymer containers based on phenylboronic esters of resorcinarenes // Beilstein J. Nanotechnol. – 2018. – Vol. 9. – P. 1594–1601.

VI.

С целью адресной доставки лекарственных веществ в митохондрии получены новые стабильные катионные липосомы путем нековалентного включения имидазолиевых и трифенилфосфониевых ПАВ в липидный бислой. Более высокая степень колокализации катионных липосом с митохондриями по сравнению с немодифицированными аналогами доказана методом конфокальной микроскопии. Модифицированнные липосомы проявляют стабильность в течение нескольких месяцев, улучшенную эффективность инкапсулирования и пролонгированное высвобождение лекарственных соединений, а также высокую цитотоксичность в отношении клеток карциномы поджелудочной железы PANC-1.



Аннотация.

Методами динамического и электрофоретического рассеяния света и флуоресцентной спектроскопии впервые установлена высокая комплексообразующая способность гомологического ряда трифенилфосфониевых и имидазолиевых ПАВ по отношению к биополианионам (олигонуклеотиду и бычьему сывороточному альбумину – БСА). В случае имидазолиевых ПАВ реализуется неклассический механизм комплексообразования с полинуклеотидами, характеризующийся минорным вкладом электростатических взаимодействий. Установлена высокая мембранотропная способность изученных катионных ПАВ, что подтверждается изменением температуры главного фазового перехода липидов в их присутствии.

Для создания наноразмерных систем доставки лекарственных веществ с внутриклеточным нацеливанием, в частности, на митохондрии, были получены модифицированные липосомальные формулировки на основе дипальмитоилфосфатидилхолина (ДПФХ) и катионных ПАВ с имидазолиевой и трифенилфосфониевой головными группами и варьируемой длиной гидрофобного радикала. Проведен мониторинг дзета-потенциала и гидродинамического диаметра модифицированных липосом в отсутствие и в присутствии гидрофильных субстратов (родамин Б, метронидазол, доксорубицина гидрохлорид) при варьировании соотношения липид/ПАВ и гидрофобности ПАВ для поиска баланса между стабильностью, величиной положительного заряда и гемолитической активностью. Показано, что липосомальные наноконтейнеры, оптимизированные по составу, могут быть использованы для более чем десятикратного пролонгирования действия инкапсулированного лекарственного препарата метронидазола.

С использованием метода конфокальной микроскопии на клеточных линиях рака поджелудочной железы человека PANC-1 была проведена оценка степени колокализации флуоресцентно-меченных липосом и митохондрий, которая показала более высокую способность катионных липосом ДПФХ-ТФФБ-14 увеличивать содержание флуоресцентного зонда в митохондриях по сравнению с немодифицированными носителями.

Авторский коллектив: Гайнанова Г.А., Кузнецова Д.А., Габдрахманов Д.Р., Васильева Л.А., Лукашенко С.С., Сапунова А.С., Волошина А.Д., Петров К.А., Сибгатулина Г.В., Самигулин Д.В., Захарова Л.Я.

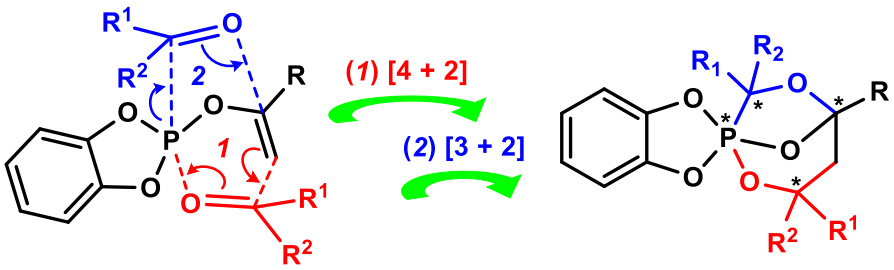
Публикации.

1. Zakharova L.Ya., Kaupova G.I., Gabdrakhmanov D.R., Gaynanova G.A., Ermakova E.A., Mukhitov A.R., Galkina I.V., Cheresiz S.V., Pokrovsky A.G., Skvortsova P.V., Gogolev Yu. V., Zuev Yu.F. Alkyl triphenylphosphonium surfactants as nucleic acid carriers: complexation efficacy

toward DNA decamers, interaction with lipid bilayers and cytotoxicity studies // Phys. Chem. Chem. Phys. – 2019. – Vol. 21. – P. 16706-16717.
2. Kuznetsova D.A., Gaynanova G.A., Vasileva L.A., Sibgatullina G.V., Samigullin D.V., Sapunova A.S., Voloshina A.D., Galkina I.V., Petrov K.A., Zakharova L.Ya. Mitochondria-targeted cationic liposomes modified with alkyltriphenylphosphonium bromides loaded with hydrophilic drugs: preparation, cytotoxicity and colocalization assay // J. Mater. Chem. B. - 2019. – Vol 7, Is. 46. – P. 7351-7362.
3. Kuznetsova D.A., Gabdrakhmanov D.R., Lukashenko S.S., Voloshina A.D., Sapunova A.S., Kulik N.V., Nizameev I.R., Kadirov M.K., Kashapov R.R., Zakharova L.Ya. Supramolecular systems based on cationic imidazole-containing amphiphiles bearing hydroxyethyl fragment: aggregation properties and functional activity // J. Mol. Liq. - 2019. Vol. 289. Art. 111058.
4. Kuznetsova D.A., Gabdrakhmanov D.R., Lukashenko S.S., Voloshina A.D., Sapunova A.S., Kashapov R.R., Zakharova L.Ya. Self-assembled systems based on novel hydroxyethylated imidazolium-containing amphiphiles: Interaction with DNA decamer, protein and lipid // Chem. Phys. Lipids. - 2019. - Vol. 223. Art. 104791.

VII.

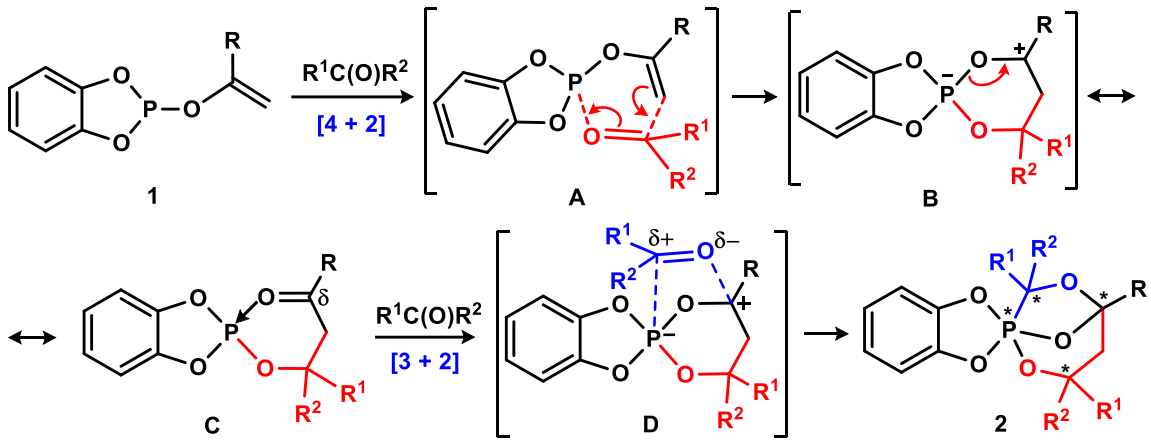
Найден новый каскадный процесс образования каркасных фосфоранов с 1-фосфа-2,6,8-триоксабицикло[3.2.1]октановым остовом, включающий последовательное циклоприсоединение по Дильсу-Альдеру в дигетеро-варианте и 1,3-диполярное циклоприсоединение по Хьюзгену с одновременным образованием связей P–C и C–C в мягких условиях со стереоселективностью выше 96%.



R^1, R^2 = CF_3, CF_3; CF_3, CO_2Et; H, CCl_3; R = Ph, $CHBu^tC(O)Me$

Аннотация.

На примере взаимодействия 2-винилзамещенных бензо-1,3,2-диоксафосфолов (**1**) с активированными карбонильными соединениями найден новый процесс в органической химии, включающий последовательность циклоприсоединения по Дильсу-Альдеру в дигетеро-варианте (структуры **A-C**) и 1,3-диполярное циклоприсоединение по Хьюзгену (структура **D**) с одновременным образованием связей P–C и C–C в мягких условиях. При этом происходит образование каркасных фосфоранов с 1-фосфа-2,6,8-триоксабицикло[3.2.1]октановым остовом (**2**) (схема 1), строение которых установлено методом РСА (схема 2). Методом ЯМР на примере хлораля установлено промежуточное образование производного P(III) (**C**). Несмотря на образование трех хиральных центров стереоселективность процесса составляет более 96%.



R^1, R^2 = CF_3, CF_3; CF_3, CO_2Et; H, CCl_3; R = Ph, $CHBu^tC(O)Me$

Схема 1. Путь образования каркасных фосфоранов из фосфолов (**1**) и активированных карбонильных соединений

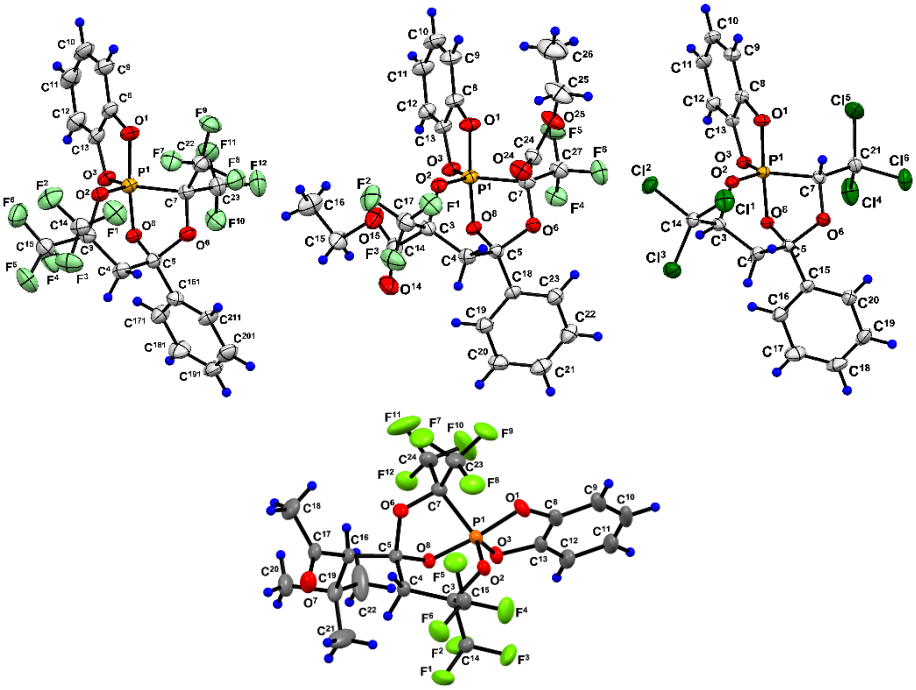


Схема 2. Данные РСА выделенных диастереомеров каркасных фосфоранов (**2**).

Процесс гидролиза каркасных фосфоранов является высоко хемоселективным и приводит к образованию с высоким выходом функционализированных альдолей и фосфонатов (схема 3).

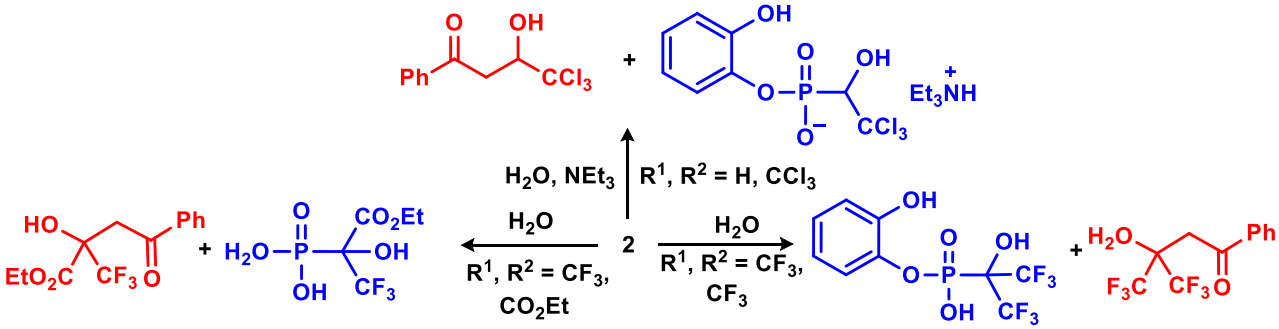


Схема 3. Пути гидролиза каркасных фосфоранов с образованием функционализированных альдолей и фосфонатов

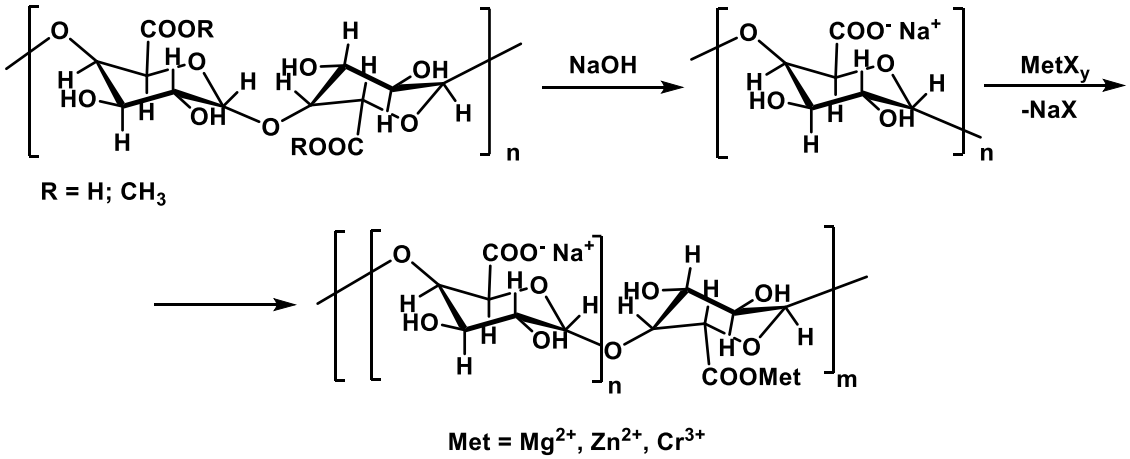
Авторский коллектив: Миронов В.Ф., Хасиятуллина Н.Р., Димухаметов М.Н., Файзуллин Р.Р., Литвинов И.А., Мусин Р.З.

Публикации.

1. Khasiyatullina N.R., Baronova T.A., Mironova E.V., Fayzullin R.R., Litvinov I.A., Efimov S.V., Musin R.Z., Klochkov V.V., Mironov V.F. Tandem dihetero-Diels-Alder and Huisgen cycloaddition reactions. Synthesis, crystal structure and hydrolysis of the novel cage phosphoranes. // Org. Chem. Front. - 2018. - Vol. 5, Is. 21. - P. 3113-3128.
2. Mironov V.F., Baronova T.ADimukhameto., M.N.v, Faizullin R.R., Litvinov I.A..The re-action of 4-(benzo-1,3,2-dioxaphosphol-2-yloxy)-3-tert-butylpent-4-en-2-one with hexafluoro-acetone. // Mendeleev Commun. – 2019. – Vol. 29, Is. 5. – P. 506-508.

VIII.

Разработана новая фармакологическая композиция на основе пектинового полисахарида, содержащая макроэлемент (Mg) и микроэлементы (Zn и Cr), предназначенная для терапии микроэлементозов и обеспечения физиологической потребности организма в магнии, цинке и хроме. Тестированием in vivo показано, что разработанное средство характеризуется низкой токсичностью (ЛД50 более 20 г/кг), биодоступностью и в дозах 50-100 мг/кг обладает выраженным свойством повышать адаптационные возможности организма в условиях физических нагрузок



Аннотация.

Ранее нами были синтезированы металлокомплексы на основе пектиновых полисахаридов с биогенными макро- и микроэлементами (*железо, кобальт, медь, кальций*), оказывающие положительное влияние на функцию кроветворения и проявляющие противоанемическую активность.

В рамках настоящего исследования впервые получена новая биодоступная фармакологическая композиция на основе пектинового полисахарида (полигалактуроновой кислоты), содержащая макроэлемент (Mg) и микроэлементы (Zn, Cr) (масс. соотношение 7.0 : 0.3 : 0.001), необходимые организму для нормального метаболизма, особенно при повышенных физических нагрузках. Уникально, что использование пектина в качестве органической матрицы и средства доставки макро- и микроэлементов приводит к резкому снижению токсичности неорганических солей, которые, как правило, используются в качестве источника макро- и микроэлементов.

В тесте «принудительное плавание до отказа» на крысах доказано, что разработанная фармакологическая композиция в дозе 50-100 мг/кг обладает свойством повышать адаптационные возможности организма в условиях физических нагрузок, что проявляется в повышении выносливости (увеличении продолжительности выполнения тестовой нагрузки) и нормализации биохимических и морфологических параметров крови. Поэтому композиция

может рассматриваться как потенциальный препарат **адаптогенного и метаболического действия.** В эффективных дозах композиция не оказывает отрицательного действия на организм.

Преимущества разработанной фармакологической композиции:

1) малая токсичность – при пероральном введении мышам в дозах 5000-20000 мг/кг композиционное средство не вызывает гибели животных ($ЛД_{50}$ выше 20 г/кг), т.е. использование пектина в качестве органической матрицы и средства доставки макро- и микроэлементов приводит к резкому снижению токсичности;

2) биодоступность (водорастворимость) и пролонгированность действия;

3) отсутствие ульцерогенного (раздражающего) действия на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), что чрезвычайно важно для больших групп населения, страдающих заболеваниями ЖКТ.

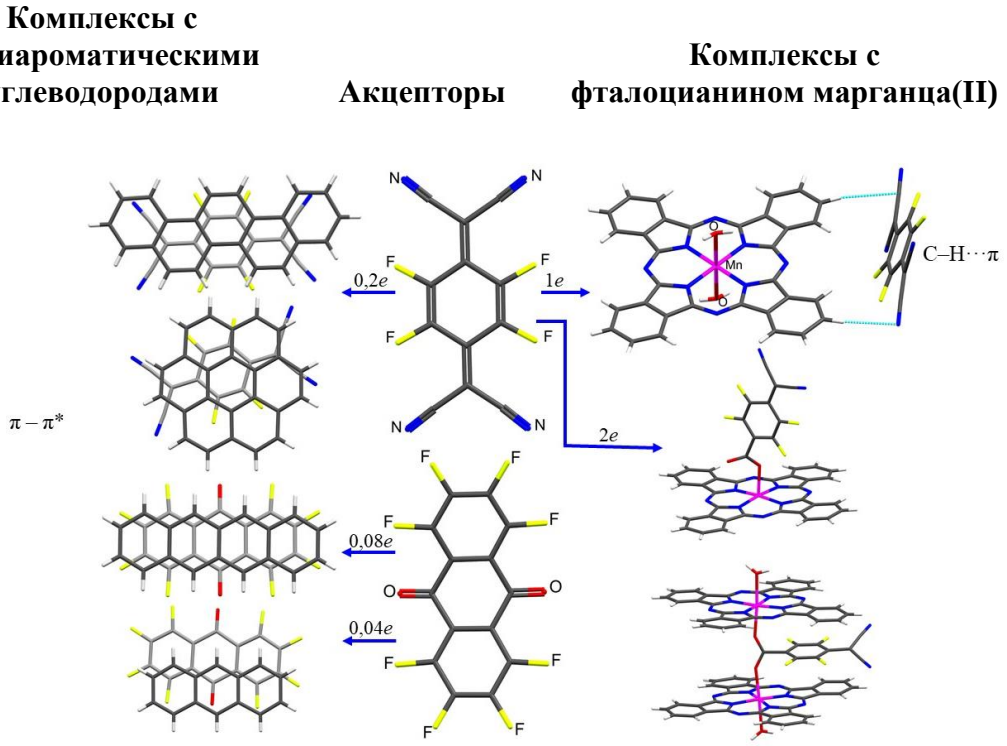
Авторский коллектив: Минзанова С.Т., Хабибуллина А.В., Архипова Д.М., Миронова Л.Г., Милюков В.А., Немтарев А.В., Миронов В.Ф., Выштакалюк А.Б., Зобов В.В., Хаматгалимов А.Р.

Публикации.

1. Milyukov V.A., Khabibullina A.V., Arkhipova D.M., Mironov V.F., Khamatgalimov A.R., Ryzhkina I.S., Murtazina L.I., Mironova L.G., Vyshtakalyuk A.B., Nemtarev A.V., Nazarov N.G., Kholin K.V., Nizameev I.R., Minzanova S.T. Synthesis, physicochemical properties and anti-fatigue effect of magnesium, zinc and chromium. Polygalacturonate based composition // ChemistrySelect. 2019. – Vol. 4, Is. 14. – P. 4331-43381.
2. Минзанова С.Т., Миронов В.Ф., Выштакалюк А.Б., Назаров Н.Г., Миронова Л.Г., Зобов В.В. Патент РФ № 2564949 «Фармакологическая композиция для повышения адаптационных возможностей организма в условиях физических нагрузок». Бюлл. № 28 от 10.10.2015 г. (Патент вошел в базу данных «100 лучших изобретений России - 2016» (Приказ Роспатента № 99 от 27 июня 2017 г.).
3. Минзанова С.Т., Миронов В.Ф., Выштакалюк А.Б., Миронова Л.Г., Морозов В.И., Назаров Н.Г., Миндубаев А.З., Милюков В.А. Композиция на основе пектиновых ме-талло-комплексов, повышающая адаптационные возможности организма при физических нагрузках // Вестн. Росс. фонда фунд. исслед. - 2016. – Т. 1. – № 89. – С. 38-44.

IX.

Синтезирован ряд новых комплексов с переносом заряда от 0.04 до 2 ē на основе донорных полиароматических (антрацен, тетрацен, пицен, коронен) или металлоорганических (фталоцианины Mn(II)) соединений и акцепторных молекул (перфторантрахинон и др.) - строительных блоков молекулярной электроники. Полученные комплексы Mn(III)фталоцианин/анион-радикал F4-TCNQ (4-(дицианометанидо)тетрафторбензоат) обладают необычным сочетанием полупроводниковых и магнитных свойств и являются эффективными резервуарами электронов (до 5 ē).



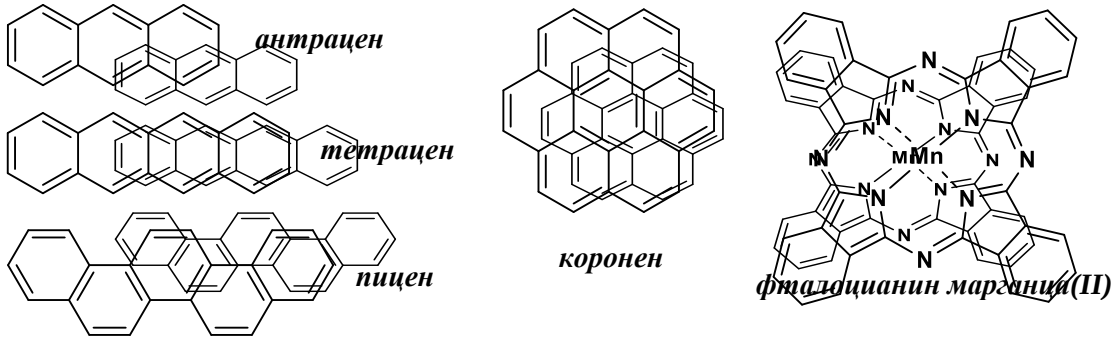
Аннотация.

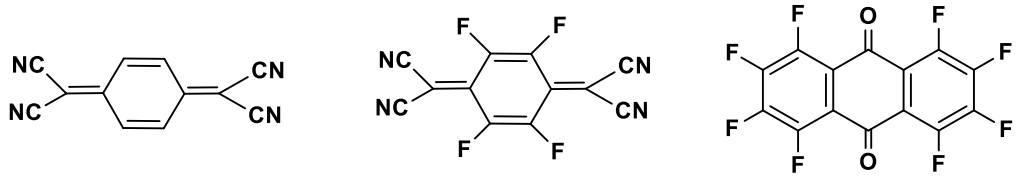
Возобновление интереса к комплексам с переносом заряда связано с вновь возникшими областями их применения в молекулярной электронике в качестве проводящих материалов, интерфейсов, сенсоров, оптических и магнитных материалов.

С целью поиска новых систем с переносом заряда, исследования механизмов взаимодействия в донорно-акцепторных материалах, оптимизации их строения и функциональных свойств, получена серия новых комплексов с переносом заряда на основе полиароматических органических и металлоорганических донорных соединений и молекул-акцепторов различного размера и топологии (Рис. 1).

Донорные молекулы

Акцепторные молекулы





TCNQ ***F_4-TCNQ*** ***PFAQ***

Рисунок 1. Донорные и акцепторные компоненты для дизайна систем с переносом заряда.

Кроме классических акцепторов, таких как TCNQ (7,7,8,8-тетрацианохинодиметан) и F_4-TCNQ (2,3,5,6-тетрафтор-7,7,8,8-тетрацианохинодиметан), впервые был использован перфторантрахинон (PFAQ).

Было показано, что полиароматические углеводороды в комбинации с акцепторами образуют смешанные кристаллы различной стехиометрии с чередованием донорных и акцепторных молекул в стопках за счет π-π*-взаимодействий. Оптимальное взаимное расположение молекул в стопках, которое соответствует максимальному донорно-акцепторному взаимодействию, по данным квантово-химических расчетов, предполагает расположение кольца донора над связью акцептора (Рис. 2).

В случае использования сильного акцептора или соответствия размеров взаимодействующих компонентов (Рис. 2) в кристаллах реализуется именно такое оптимальное взаимное расположение молекул донора и акцептора. В то же время в случае наличия множества взаимодействий примерно равной энергии, как в комплексе антрацена с PFAQ, где наблюдаются стабилизирующие короткие контакты F···H, O···H и F···F периферических атомов, происходит значительное смещение взаимодействующих донора и акцептора (Рис. 3) от оптимальной геометрии для π···π взаимодействия «лицом к лицу».

. **Рисунок 2.** Взаимное расположение тетрацена и пицена и молекул акцепторов

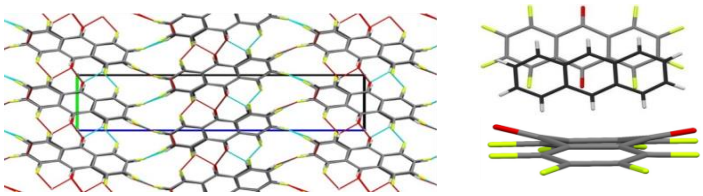


Рисунок 3. Фрагмент кристаллической упаковки, демонстрирующий межмолекулярные взаимодействия в кристалле комплекса антрацена с PFAQ; взаимное расположение молекул донора и акцептора и геометрия молекулы PFAQ в однокомпонентном кристалле

Перенос заряда в комплексах полиароматических углеводородов с F4-TCNQ составляет около 0.2 e. Данный тип кристаллов обладает полупроводящими свойствами, в частности, комплекс пицена с F_4-TCNQ имеет энергию активации 0.6 eV. Поскольку PFAQ является менее сильным акцептором, перенос заряда в комплексах PFAQ не превышает 0.08 e, но энергии взаимодействия и кристаллической решетки в смешанных кристаллах достаточно для существенного изменения конформации молекулы-акцептора в составе комплексов. Так, геометрия молекулы PFAQ в индивидуальном кристалле сложенная, а в комплексе плоская (Рис. 3).

Установлено, что между донорными и акцепторными молекулами имеются индивидуальные взаимодействия, что видно по данным ЯМР в растворе даже при очень низкой концентрации. Посредством изучения сдвигов электрохимических потенциалов в растворах и

твердом теле была исследована динамика образования донорно-акцепторных ассоциатов. Показано наличие донорно-акцепторных взаимодействий уже при низких концентрациях в растворах и стабилизация состава комплексов за 48 часов.

Введение магнитно-активных металлов в комплексы с переносом заряда, позволяет получать многофункциональные молекулярные материалы. Впервые были получены комплексы на основе фталоцианина марганца(II) и некоторых органических акцепторов. В системах MnPc/TCNQ и MnPc/F_4-TCNQ наблюдается гораздо более существенный перенос заряда: происходит окисление иона марганца и образование анион-радикалов F_4-TCNQ$^{\bullet-}$/TCNQ$^{\bullet-}$. Эти комплексы в кристаллах стабилизированы за счёт C-H···π взаимодействий, в отличие от π···π взаимодействия «лицом к лицу» в системах, содержащих полиароматические углеводороды (Рис. 4).

Было показано, что взаимодействие фталоцианина марганца(II) с акцепторами ряда тетрацианохинодиметана может проходить не только с одноэлектронным переносом (Схема 1, комплекс **1**), но и с трансформацией молекулы акцептора, приводящей к возникновению нового дианиона 4-(дицианометанидо)тетрафторбензоата, который может координировать ион марганца, проявляя монодентатную координацию в комплексе **2**, а также может служить мостиковым лигандом между двумя фрагментами фталоцианина марганца, образуя сэндвичевый комплекс **3** (Схема 1, Рис. 5).

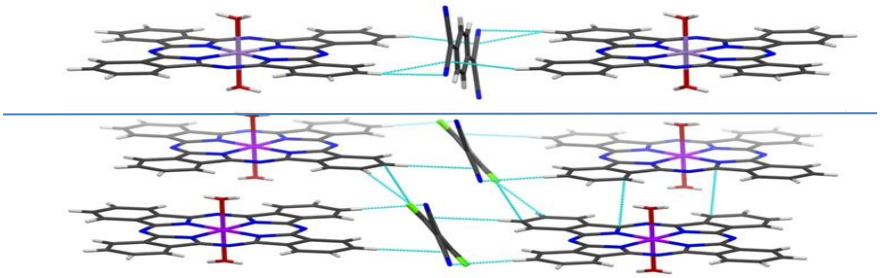


Рисунок 4. Фрагмент кристаллической упаковки, демонстрирующий взаимодействие ионов в комплексах фталоцианина марганца с TCNQ и F_4-TCNQ.

Получение ряда новых комплексов фталоцианина марганца с органическими акцепторами является важным шагом на пути создания молекулярных многофунциональных материалов. Методами высоко-частотного ЭПР и измерения магнитной восприимчивости было показано, что ионы марганца (III) в комплексах находятся в высокоспиновом состоянии S=2, причем в сэндичевом комплексе наблюдается их значительное взаимодействие. Необходимо отметить, что магнитные свойства марганца контролируются переносом заряда. Методом циклической вольтамметрии показано, что данные комплексы можно рассматривать, как электронные резервуары, которые могут обратимо принимать и отдавать 5-7 электронов (Рис. 6).

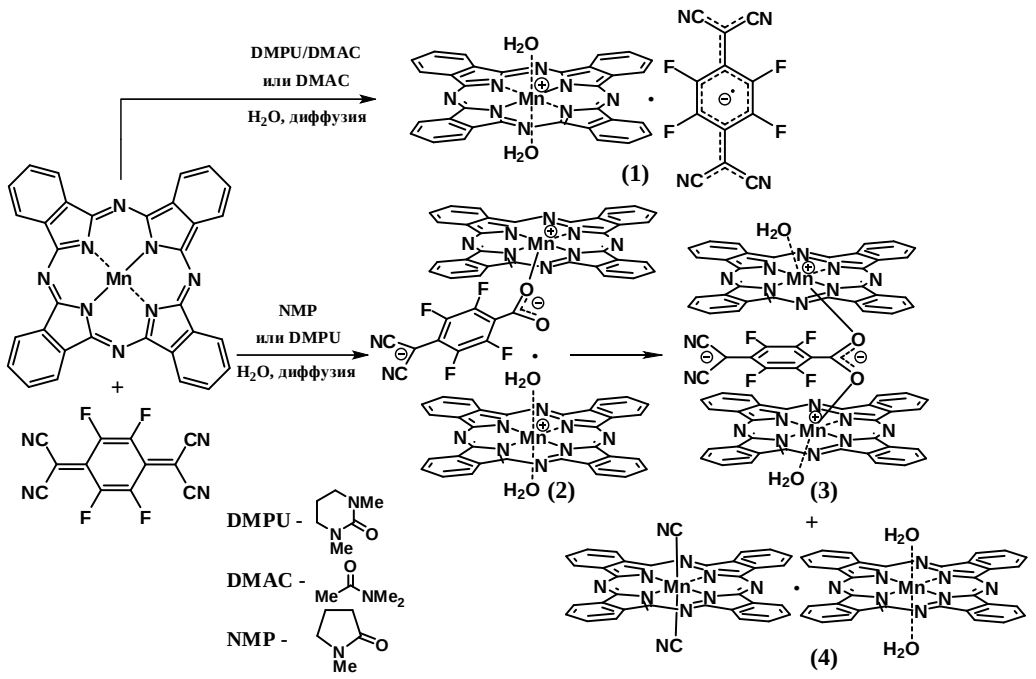


Схема 1. Взаимодействие фталоцианина марганца(II) с F_4-TCNQ.

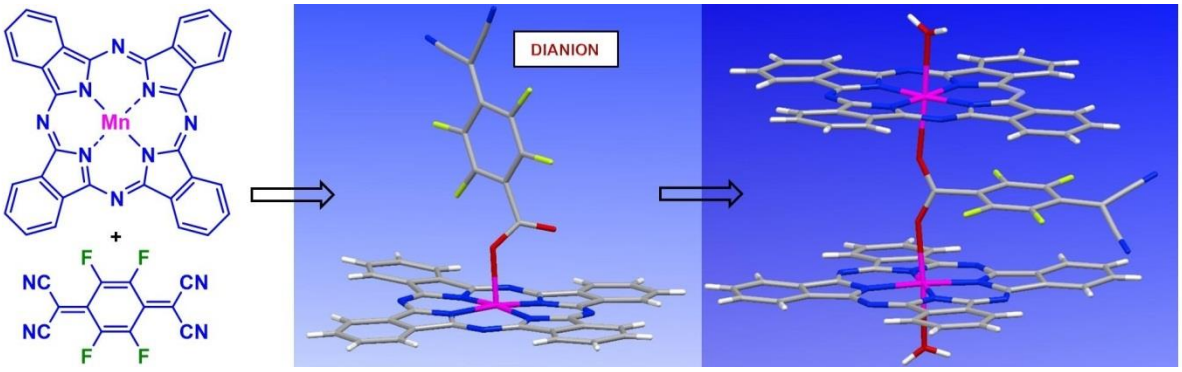


Рисунок 5. Геометрия комплексов фталоцианина марганца с 4-(дицианометанидо)тетрафторбензоат дианионом.

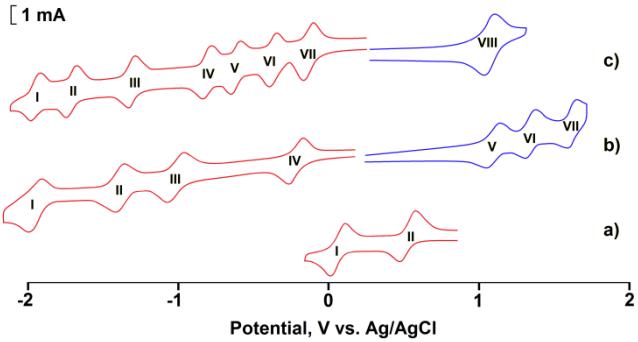


Рисунок 6. Циклические вольтаммограммы a) F_4-TCNQ, b) фталоцианина марганца(II) и c) комплекса **3**.

Работа является результатом международной коллаборации в рамках Договора о сотрудничестве между ФИЦ КазНЦ РАН и Институтом физики твердого тела и материалов г. Дрездена (IFW-Dresden).

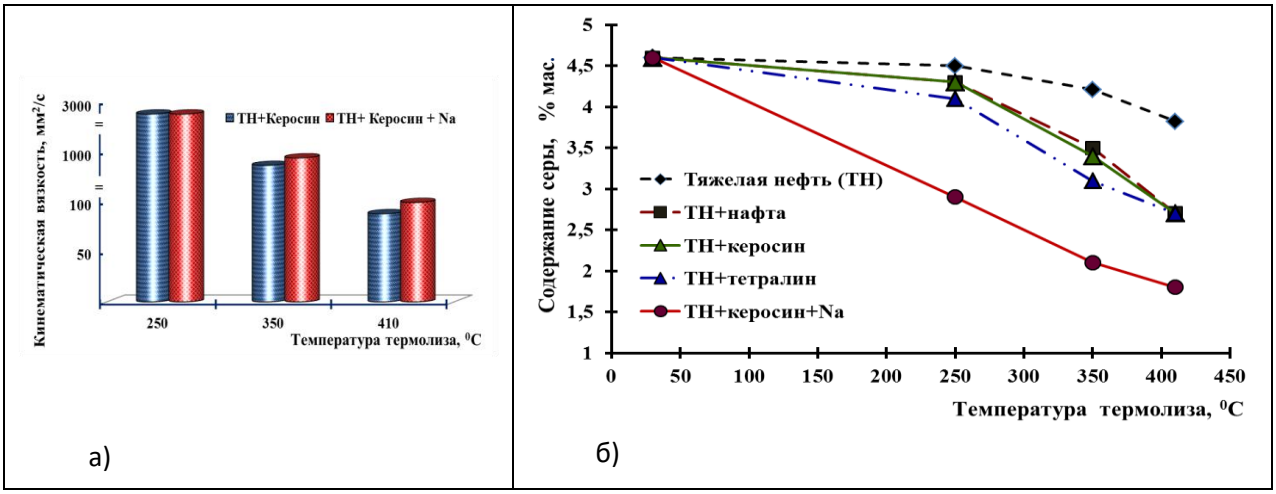
Авторский коллектив: Катаева О.Н., Ившин К.А., Метлушка К.Е., Никитина К.А., Альфонсов В.А., Хризанфоров М.Н., Будникова Ю.Г., Вандюков А.Е., Латыпов Ш.К., Синяшин О.Г.

Публикации:

1. Kataeva O., Ivshin K., Metlushka K., Latypov Sh., Nikitina K., Zakharychev D., Alfonsov V., Sinyashin O., Mgeladze E., Jaeger A., Krupskaya Y., Buchner B., Knupfer M. Charge-transfer complexes of linear acenes with a new acceptor perfluoroanthraquinone. The interplay of charge-transfer and F···F interactions // Crystal Growth and Design. – 2019. – Vol. 19, Is. 9. – P. 5123-5131.
2. Kataeva O., Metlushka K., Ivshin K., Nikitina K., Alfonsov V., Vandyukov A., Khrizanforov M., Budnikova Y., Sinyashin O., Krupskaya Y., Kataev V., Buchner B., Knupfer M. Unusual donor-acceptor system $Mn^{II}Pc$-TCNQ/F_4-TCNQ and the properties of the mixed single crystals of the metal phthalocyanines with organic acceptor molecules // Dalton Transactions. – 2019. – Vol. 48. – P. 17252-17257.
3. Kataeva O., Metlushka K., Ivshin K., Kiiamov A., Alfonsov V., Khrizanforov M., Budnikova Y., Sinyashin O., Krupskaya Y., Kataev V., Buchner B., Knupfer M. Electron transfer and unusual chemical transformations of F4-TCNQ in a reaction with Mn-phthalocyanine // Eur. J. Inorg. Chem. – 2018. – Is. 28. – P. 3344-3353.
4. Mahns B., Kataeva O., Islamov D., Hampel S., Steckel F., Hess C., Knupfer M., Büchner B., Himcinschi C., Hahn T., Renger R., Kortus J. Crystal growth, structure, and transport properties of the charge-transfer salt picene/2,3,5,6-tetrafluoro-7,7,8,8-tetracyanoquinodimethane // Crystal Growth & Design. – 2014. – Vol. 14, Is. 3. – P. 1338-1346.

X.

Разработан новый подход к облагораживанию (partial upgrading) тяжелой нефти путем некаталитического термического крекинга с добавкой промышленно доступных легких фракций (нафта, керосин) и металлического натрия. Показано, что совместное использование натрия и углеводородных фракций с повышенной долей циклоалканов обеспечивает необходимый уровень конверсии тяжелой нефти в процессе термолиза и позволяет получить сырье, аналогичное традиционной нефти с пониженной вязкостью и содержанием серы. Новый подход к облагораживанию тяжелой нефти, в отличие от традиционной гидроконверсии, не требует повышенного давления и источника водорода, что позволяет, при необходимости, осуществлять процесс в промысловых условиях.

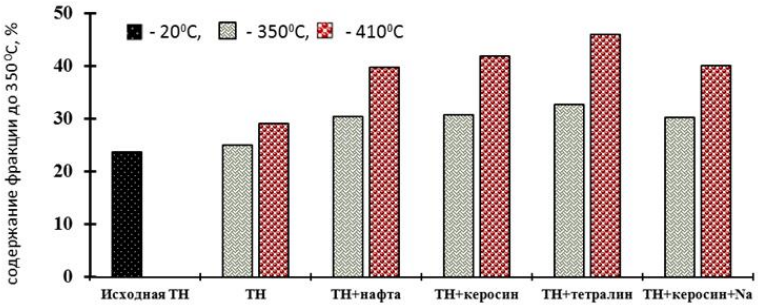


Изменение вязкости(а) и содержания серы (б) для тяжелой нефти (ТН) в процессе термолиза с добавкой легких нефтяных фракций и натрия

Аннотация.

Одним из основных способов частичного облагораживания (partial upgrading) тяжелой

нефти является термическое воздействие в присутствии добавок, повышающих ее конверсию. Для высокосернистого сырья применяют некаталитический крекинг в атмосфере водорода, предотвращающего образование кокса. В этой роли используются также и соединения с нафтеноароматическими структурами (например тетралин), позволяющими обратимо отдавать атом водорода в радикальных процессах. Альтернативой применения чистых циклоалканов и их производных могут выступать экономически доступные дистилляты, образующиеся при частичном гидрировании технологических потоков нефтеперерабатывающих заводов (например, в процессе гидрокрекинга). Добавка легких фракций с повышенной долей циклоалканов (нафта или керосин гидрокрекинга) в процессе термолиза тяжелой нефти Ашальчинского месторождения позволила значительно упростить процесс и получить с высоким выходом жидкие продукты термолиза без кокса и с повышенной долей светлых фракций (рис.3).



Изменение количества выкипающей до 350^{0}С фракции в составе продуктов термолиза без и в присутствии различных добавок

Традиционные способы сероочистки в случае тяжелой нефти не достаточно эффективны, поскольку для такого сырья характерно наличие сераорганических соединений, отличающихся термической устойчивостью и слабой реакционной способностью, в частности, циклических дисульфидов и производных бензотиофенов. Для этого могут использоваться щелочные и щелочноземельные металлы, способные при повышенных температурах вступать с ними в химическое взаимодействие по схеме процесса десульфуризации. Автоклавные эксперименты по термолизу высокосернистой тяжелой нефти Ашальчинского месторождения с добавлением металлического натрия показали, что при температурах выше 250^{0}С в полученных продуктах происходит заметное снижение количества серы по известной схеме (рис.4).

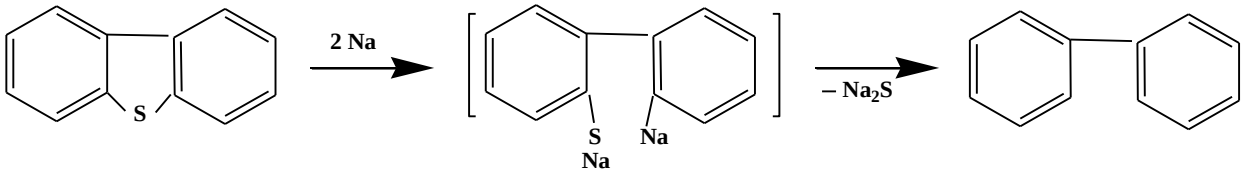


Схема взаимодействия натрия с дибензотиофеном

Совместное использование добавок легких дистиллятных фракций процесса гидрокрекинга АО «ТАНЕКО» и металлического натрия в процессе термолиза тяжелой нефти позволило получить облагороженную нефть с вязкостью ниже 90 мм^2/с и содержанием серы 1,8 мас.%. Реализация такого процесса значительно упрощает облагораживание тяжелой нефти. В отличие от традиционной гидроконверсии, он не требует повышенного давления и источника водорода, что позволяет, при необходимости, осуществлять его в промысловых условиях.

Авторский коллектив: Косачев И.П., Якубов М.Р., Борисов Д.Н., Милордов Д.В., Миронов Н.А., Якубова С.Г.

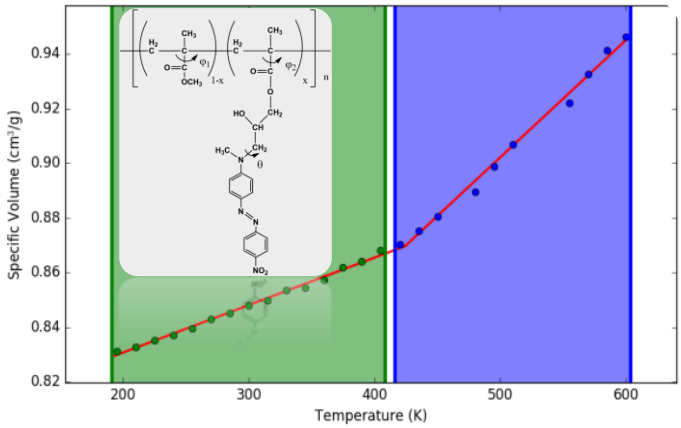
Публикации:

1. Kosachev I.P., Borisov D.N., Milordov D.V., Mironov N.A., Yakubova S.G. Yakubov M.R , Shamsullin A.I., Aynullov T.S. Changes in the composition of heavy oil during thermolysis in the

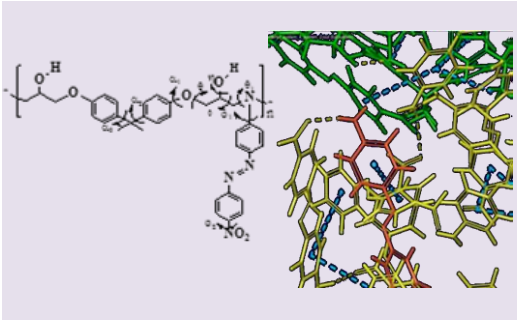
presence of molten sodium without hydrogen // Energy Sources, Part A: Recovery, Utilization, and Environmental Effects. - 2019. DOI: 10.1080/15567036.2019.1654561.
2. Kosachev I.P., Borisov D.N., Yakubov M.R., Shamsullin A.I., Aynullov T.S. Features of composition of products of thermolysis of heavy oil with addition of maltene fraction // Pet. Sci. Technol. - 2019. DOI: 10.1080/10916466.2019.1599922.
3. Kosachev, I.P., Borisov D.N., Yakubov M.R., Shamsullin A.I. and Aynullov T.S. Variation of heavy oil composition during thermolysis with the addition of kerosene fraction of hydrocracking in flow reactor // Pet. Sci. Technol. - 2019. – Vol. 37, Is. 03. - P. 323-328.
4. Kosachev I.P., Borisov D.N., Yakubova S.G., Mironov N.A., Yakubov M.R. Composition of the products of thermolysis of heavy oil with the addition of light hydrocracked naphtha // Pet. Sci. Technol. - 2018. – Vol. 36, Is. 20. - P. 1683–1689.
5. Якубов М.Р., Борисов Д.Н., Маганов Н.У., Ремпель Р.Д, Айнуллов Т.С., Сахабутдинов Р.З. Новые подходы и перспективы облагораживания сверхвязкой нефти термолизом в различных условиях // Нефтяное хозяйство. - 2016. - № 5. - С. 74-76.

XI.

Предложено использовать методы молекулярного моделирования для предсказания различных характеристик хромофор-содержащих полимерных материалов (температуры стеклования, локальной подвижности фрагментов цепи, наличия невалентных связей) с использованием специально отработанных режимов и условий моделирования: выбора размеров и структуры полимерной системы, адекватных стартовых условий, температурного интервала, скорости охлаждения и др. Полученные оценки способствуют оптимизации квадратичных нелинейно-оптических (НЛО) свойств, что продемонстрировано на примере материалов на основе метакриловых сополимеров с азохромофорами в боковой цепи и эпоксиаминных олигомеров с НЛО-активными единицами в основной/боковой цепи, а также ряд композиционных материалов



а



б

Зависимость удельного объема материала ММА-МАЗ от температуры (а); невалентные взаимодействия в композиционном материале ОАХФ/ДОЗ (б).

Аннотация.

Атомистическое моделирование играет важную роль при создании органических полимерных материалов с квадратичной нелинейно-оптической (НЛО) активностью, предназначенных для создания приборов и устройств для хранения и высокоскоростной передачи информации. Подобные материалы по ряду характеристик превосходят традиционно используемые неорганические аналоги, такие как ниобат лития. Атомистическое моделирование позволяет решить ряд важных проблем для дизайна полимерных материалов различного строения, как композиционных, так и содержащих НЛО хромофоры, ковалентно присоединенные к полимерным цепям: выбор перспективных компонент; оценка подвижности хромофоров;

анализ невалентных взаимодействий в НЛО материале, способствующих релаксационной стабильности квадратичного НЛО отклика; определение макроскопических характеристик материала, в первую очередь, температуры стеклования, T_c. Такие оценки необходимы для разработки оптимального температурно-временного протокола полинга, определяющего эффективность квадратичного НЛО отклика. Предсказание значений T_c материалов, синтез которых планируется, представляет собой нетривиальный компьютерный эксперимент, требующий отработки режима моделирования: выбора адекватных стартовых условий (температуры и времени уравновешивания системы), выбора скорости охлаждения и т.п. Материалы на основе метакриловых сополимеров с азохромофорами в боковой цепи (ММА-МАЗ; Рис. а) и эпоксиаминных олигомеров с НЛО-активными единицами в основной/боковой цепи (ОАХФ, Рис. б; ОАБ-ДФ), а также композиционный материал ОАХФ/ДО3 в ходе многостадийного моделирования с использованием компрессионного протокола (NPT) были запакованы в так называемую аморфную ячейку с реальной плотностью, что позволило учесть стерические затруднения в материале при анализе локальной подвижности хромофоров. Моделирование позволило надежно установить температуры стеклования по излому на графике зависимости удельного объема материала от температуры при переходе от стеклообразного в вязкоупругое состояние; получено хорошее согласие с данными ДСК. Анализ результатов моделирования выявил наличие различных невалентных взаимодействий в исследованных материалах (Рис. б): π-π стекинга и водородных связей, что может способствовать закреплению ориентационного порядка хромофоров, установленного в ходе полинга. В ходе моделирования при повышении температуры была оценена локальная подвижность хромофорных групп и фрагментов цепей полимера. Предложенный подход может быть использован при разработке эффективных температурно-временных протоколов полинга, обеспечивающих высокие значения и релаксационную стабильность квадратичных НЛО характеристик исследованных материалов.

Авторский коллектив: Фоминых О.Д., Шарипова А.В., Вахонина Т.А., Балакина М.Ю., Синяшин О.Г.

Публикации:

1. Fominykh O.D., Sharipova A.V., Balakina M.Yu. Atomistic modeling of polymer materials based on methacrylic copolymers with azochromophores in the side chain // Comp. Mat. Sci. – 2019. – Vol. 168(2019). - P. 32–39.
2. Balakina M.Yu., Fominykh O.D., Vakhonina T.A., Smirnov M.A., Sharipova A.V. Polymer electrets with quadratic Nonlinear-optical activity. // IEEE Transactions on Dielectrics and Electrical Insulation. – 2018. – P. 25, Is 3. – P. 778-782.
3. Nazmieva G.N., Vakhonina T.A., Ivanova N.V., Sharipova A.V., Fominykh O.D., Smirnov M.A., Balakina M.Yu., Sinyashin O.G. Development of new nonlinear optical polymers based on epoxy- amine oligomers with bi-chromophore fragments in the side chain // Polymer. – 2018. – Vol. 149. – P. 253-265.